

**РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ  
ОДОНТОГЕННОГО ПОХОДЖЕННЯ**

*У статті проведено аналіз наявних літературних даних щодо участі цитокінів у механізмах розвитку та патогенезі запальних процесів одонтогенного походження. Показано, що цитокіни відіграють суттєву роль у патогенезі запальних процесів щелепно-лицевої ділянки.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цитокіни, запальний процес, альвеоліт.

Проблема сучасного лікування та діагностики запальних процесів щелепно-лицевої ділянки є однією з актуальних у стоматології та щелепно-лицевій хірургії. Хворі з гострими запальними процесами щелепно-лицевої ділянки складають вагомий частину (54,3 %) від загальної кількості хворих, яких приймають на лікування у відділення хірургічної стоматології. Але незважаючи на значні успіхи в дослідженнях, спрямованих на покращення лікування та профілактики даної патології, залишаються невивченими механізми розвитку та перебігу гострих запальних процесів щелепно-лицевої ділянки, таких, як абсцеси, флегмони, пародонтити, стоматити і постекстракційні альвеоліти.

Постекстракційні альвеоліти, або запалення стінок альвеоли зуба, є ускладненням, пов'язаним з видаленням зубів. Як свідчать дані літератури, операція з видалення зуба є найбільш розповсюдженою на амбулаторному хірургічному прийомі й складає 82,2–91,0 % від усіх маніпуляцій [1]. За даними різних авторів, екстракцію зуба проводять у середньому 40,0–45,0 % пацієнтів від кількості всіх первинних стоматологічних хворих [1, 2]. Частота постекстракційних альвеолітів складає 20,0 % від кількості пацієнтів, яким було виконано екстракцію зуба, і може досягати 50,0 % при видаленні кутніх зубів. Відомо кілька факторів ризику для виникнення даного ускладнення: куріння, стрес, супутні захворювання.

Незважаючи на те, що патогенез альвеоліту ще не до кінця вивчено, відомо, що його

© А. Є. Демкович, 2012.

виникнення пов'язане із ситуацією, коли згусток крові, який повинен був забезпечити початок процесу загоєння ранки в місці видаленого зуба, не сформувався або був зрушений з місця. В результаті процес загоєння лунки затягується. Поодинокі дані літератури [24, 29] свідчать про те, що при цьому змінюється сам характер формування запального процесу залежно від імунних і регуляторних впливів. Тому є актуальним з'ясування механізмів розвитку даного патологічного процесу.

Метою роботи було проаналізувати літературні дані щодо з'ясування ролі цитокінових порушень у механізмах розвитку запальних процесів щелепно-лицевої ділянки, зокрема постекстракційних альвеолітів.

Відомо, що в патогенезі гострих запальних процесів щелепно-лицевої ділянки, в тому числі й постекстракційних альвеолітів, беруть участь цитокіни – первинні медіатори запалення, які є ключовими в імунній системі як у нормі, так і при патології [7, 8, 28]. Цитокіни – біорегулятори місцевої і загальної дій, медіатори міжклітинних взаємодій імунної відповіді, які контролюють проліферацію, активацію, міграцію і апоптоз клітин [3, 24, 30, 36, 37]. Вони забезпечують міжклітинну взаємодію і займають провідне місце в регуляції інтенсивності запальної реакції організму [22].

Цитокіни – клас невеликих гормоноподібних пептидів і білків (мол. маса – від 8 до 80 КДа) – синтезуються та секретуються клітинами імунної системи і моноцитами, макрофагами. Різновидні біологічні функції цитокінів поділяють на три основні категорії: регулюють

розвиток і функціонування імунної системи, контролюють ріст і диференціювання клітин крові (система гемопоезу), беруть участь у неспецифічних захисних реакціях організму, впливаючи на запальні процеси, згортання крові, кров'яний тиск. Загалом цитокини беруть участь у регуляції росту, тривалості життя клітин (апоптоз). Вони є молекулами специфічного клітинного "спілкування" в нашому організмі, які синтезуються і декретуються після отримання відповідного сигналу. Таким чином, саме завдяки їм імунна система отримує інформацію про інфікування організму, розвиток запальних процесів, а вже після цього проходить активація захисних механізмів реактивності організму [14, 15].

Система цитокинів включає інтерлейкіни, інтерферони, групи ФНП, нейротрофічні фактори, хемокіни, окремі гормони та гормоніди й ін. [3, 17, 18, 30, 37]. Відомо, що значна активація утворення прозапальних цитокинів прямо залежить від ступеня розвитку запального процесу. Отже, дисбаланс у системі цитокінового комплексу відіграє суттєву роль у патогенезі гострих запальних процесів щелепно-лицевої ділянки [5, 8, 9, 12, 13, 21, 29].

Цитокини розпізнають і приймають специфічні сигнали через спеціальний рецептор, який знаходиться на поверхні їх клітин. Один і той же рецепторний комплекс є спільним для декількох цитокинів. Як тільки цитокін зв'язується з рецептором, з поверхні клітини передається сигнал ядру і відбувається активація певних генів. Гени цитокинів експресуються, відбувається зчитування інформації і запускається синтез відповідного білка, секреція різних захисних молекул. Залежно від сигналу можуть виділятися лізоцим, гістамін, інтерферони, С-реактивний білок, інтерлейкіни й інші біологічно активні речовини [15, 18, 22, 24].

До інших характеристик цитокинів належать плейотропність та багатофункціональність. Плейотропність проявляється в тому, що один і той же цитокін може діяти на багато видів клітин, викликаючи при цьому різноманітні ефекти залежно від рецепторів клітин-мішеней. Різні цитокини виконують однакову функцію або мають схожу активність, тобто їм притаманні синергізм та взаємозамінність біологічної дії. Багатофункціональність забезпечується широким спектром дії на різні види клітин і тканин [15, 19]. Активація клітин одним цитокіном викликає синтез іншого – це прояв каскадного характеру цитокінової регуляції. Цитокини стимулюють або, навпаки, знижують синтез самих себе, інших цитокинів та їх рецепторів, беручи участь у створенні цитокінової

сітки (каскад цитокинів). Взаємоперехрещення між цитокінами приводить до того, що в діях багатьох з них спостерігається синергізм, а деякі цитокини є антагоністами. Часто в організмі можна спостерігати весь каскад цитокинів із складним зворотним зв'язком [19].

Цитокини не мають антигенної специфічності в біологічній дії. Вони лише впливають на функціональну активність клітин, які беруть участь у формуванні уродженого і набутого імунітету. Проте, впливаючи на Т- і В-лімфоцити, цитокини здатні стимулювати антигенозалежні процеси імунної системи.

Більшість цитокинів не синтезується поза запальною реакцією, експресія генів цитокинів виникає у відповідь на проникнення в організм патогенів, антигенне подразнення або пошкодження тканин. Одним із найсильніших стимулів синтезу цитокинів є компоненти клітинних стінок бактерій – пептидоглікани, полісахариди, мураміддипептиди. Цитокини синтезуються у відповідь на стимуляцію через дуже короткий період часу. Синтез зупиняється за рахунок різних механізмів авторегулювання [19].

Поділяють цитокини, залежно від їх функцій, на противірусні, прозапальні, протизапальні, протипухлинні, пухлинні. Сучасна класифікація поділяє цитокини на:

1. Протизапальні цитокини, які здебільшого виділяються макрофагами у відповідь на інфекцію (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , хемокіни, макрофагальні запальні білки, I $\alpha$ , I $\beta$  та ін.).

2. Цитокини, які необхідні для диференціювання, проліферації та активації моноцитів і лімфоцитів (IL-2, IL-4, трансформуючий фактор- $\beta$  та ін.).

3. Цитокини, які необхідні для диференціювання і проліферації кровотворних клітин (IL-3, IL-7, гранулоцитарний макрофагальний колоніестимулювальний фактор та ін.) [15, 20].

Інтерлейкіни, які мають номер від 1 до 25, не належать до однієї підгрупи цитокинів і можуть бути поділені на прозапальні, росткові й диференціюючі фактори лімфоцитів, окремі регуляторні цитокини [19].

Прозапальним цитокінам належить фундаментальна роль у розвитку запальних процесів щелепно-лицевої ділянки. Вони декретуються багатьма імунокомпетентними клітинами, проте найбільше макрофагами і моноцитами, які, у свою чергу, активуються патогенною мікрофлорою [6, 9, 27]. Баланс цитокинів прозапальної та протизапальної груп є основою для адекватної імунної відповіді на мікробний антиген [21].

Підвищений викид прозапальних цитокинів призводить до деградації позаклітинного мат-

риксу та, як наслідок, до пошкодження тканин пародонта і резорбції альвеолярної кістки [6, 8]. При цьому розвивається дисбаланс продукування про- і протизапальних цитокінів, а це порушує взаємозв'язок в локальній системі імунного захисту тканин щелепно-лицевої ділянки, що в результаті призводить до розвитку запального процесу даної ділянки [9, 16, 28, 33, 38].

Кістковорезорбуючими цитокінами перш за все визнано ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  [10, 35]. Дію інших цитокінів на кісткову тканину пародонта вивчено менше, і ще менше досліджено вплив інших видів цитокінів на патогенез запальних процесів щелепно-лицевої ділянки. Також встановлено, що ФНП- $\alpha$  стимулює вивільнення ІЛ-1, а він, у свою чергу, стимулює синтез інших цитокінів [10, 28]. ФНП- $\alpha$  є активним стимулятором продукції ІФН- $\gamma$ , а той, у свою чергу, індукує синтез ФНП- $\alpha$ . Протизапальний цитокін ІФН- $\gamma$  характеризує хронічне запалення і разом з ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$  займає центральну ланку в його розвитку. Крім регуляції секреції ФНП- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$  стимулює також утворення ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-12, разом із тим, ці інтерлейкіни викликають збільшення продукції ІФН- $\gamma$  [10, 31, 34].

У пацієнтів із запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки в гострі періоди захворювання різного ступеня тяжкості виявлено збільшення вмісту ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  в сироватці крові [21].

На фоні підвищеної активності прозапальних цитокінів викликає інтерес вивчення концентрації і динаміки ІЛ-10. Баланс цитокінів прозапальної і протизапальної систем є основою для адекватної імунної відповіді на мікробний антиген. ІЛ-10 – багатofункціональний цитокін, що проявляє, головним чином, антизапальну й антицитокінову дію [21, 26, 32]. Даний медіатор пригнічує ефекторні функції макрофагів, Т-клітин, NK-клітин, і ці інгібіторні ефекти пов'язані з блокадою синтезу цитокінів. Досліджено, що в гострий період перебігу запальних процесів щелепно-лицевої ділянки рівень ІЛ-10 мінімальний [21].

Особливий інтерес становило вивчення ролі ФНП- $\alpha$  у перебігу запальної реакції. ФНП- $\alpha$  синтезується в основному тромбоцитами, макрофагами, стимулює ангиогенез, активує фібробласти і стимулює синтез колагенової матриці [21, 23, 39]. Цитокіни беруть участь як регулятори в кожній фазі запального процесу, стимулюючи макрофагальну ланку (прискорюють очищення ранової поверхні), активуючи проліферативно-диференціюючий потенціал фібробластів (запускають репарацію пошкоджених тканин) [4, 25, 29].

Відомо, що протизапальний інтерлейкін ІЛ-4 пригнічує синтез ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  і ІФН- $\gamma$ , до якого має сильну антагонічну дію [10, 11]. Від рівня синтезу ІЛ-4 та ІЛ-10 залежать рівновага системи цитокінів і розвиток гуморальної відповіді на пошкоджувальну дію прозапальних цитокінів [10]. Таким чином, визначення цитокінового статусу при запальних захворюваннях щелепно-лицевої ділянки, зокрема постекстракційного альвеоліту, є актуальним, а встановлення особливостей змін співвідношень цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$ , ІЛ-12, ІЛ-4 має наукову новизну в патогенезі їх розвитку.

Отже, в патогенезі розвитку і перебігу запальних процесів щелепно-лицевої ділянки важливу роль відіграють цитокіни – група гормоноподібних білків і пептидів, медіаторів запалення.

Дисбаланс у системі цитокінів відіграє суттєву роль в характері перебігу і наслідків запальних процесів щелепно-лицевої ділянки.

Продукція цитокінів прямо залежить від ступеня тяжкості запального процесу.

Підвищена продукція прозапальних цитокінів супроводжується зниженням рівня протизапальних цитокінів у сироватці крові хворих із запальними процесами одонтогенного походження.

Перспективним напрямком подальших досліджень є комплексне вивчення ролі цитокінів крові та активних форм кисню при запальних захворюваннях щелепно-лицевої ділянки, зокрема при постекстракційних альвеолітах.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безруков С. Г. Оценка эффективности лечебно-профилактической повязки, используемой при удалении зуба / С. Г. Безруков // Другий український міжнародний конгрес. – 2006. – С. 184–187.
2. Бернадская Г. П. Эффективность применения гемостатической губки с анбеном и димексидом

при лечении альвеолитов / Г. П. Бернадская // Тезисы докладов научно-практической конференции стоматологов Киевской области. – Белая Церковь, 1989. – С. 28.

3. Васильева Г. И. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций /

Г. И. Васильева, И. А. Иванова, С. Ю. Тюкавкина // Цитология. – 2001. – **43**, № 12. – С. 1101–1111.

4. Изучение механизмов местного иммуномодулирующего действия интерлейкина-1 $\beta$ . Усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов человека в очаге воспаления под влиянием интерлейкина-1 $\beta$  / Е. А. Варюшина, В. Г. Конусова, А. С. Симбирцев [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 3. – С. 18–22.

5. Ковальчук Л. В. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления при пародонтите / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, М. А. Рогова // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 24–26.

6. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Т. П. Иваново, Л. В. Ганковская, Л. В. Ковальчук [и др.] // Стоматология. – 2000. – № 4. – С. 13–16.

7. Машенко И. С. Обмен цитокинов у больных с генерализованным пародонтитом / И. С. Машенко // Соврем. стоматол. – 2004. – № 1. – С. 73–75.

8. Мельничук Г. М. Патогенетическое значение цитокинов крови в развитии генерализованного пародонтита / Г. М. Мельничук // Соврем. стоматол. – 2006. – № 1. – С. 55–57.

9. Мельничук Г. М. Рівень цитокінів у сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит / Г. М. Мельничук // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 3/47. – С. 104–106.

10. Мельничук Г. М. Цитокиновый профиль слюны у больных генерализованным пародонтитом / Г. М. Мельничук // Соврем. стоматол. – 2005. – № 3. – С. 71–73.

11. Нейко Є. М. Фізіологія цитокінів / Є. М. Нейко, О. Д. Александрук, М. М. Островський // Гал. лік. вісник. – 2000. – **7**, № 4. – С. 153–158.

12. Орехова Л. Ю. Роль изменений в системе иммунитета при заболеваниях тканей пародонта / Л. Ю. Орехова, Л. Н. Бубнова, Т. В. Глазанова // Пародонтология. – 1999. – № 1. – С. 27–29.

13. Політун А. М. Вплив комплексного лікування на рівень цитокінів про- та протизапальних ланок у ротовій рідині хворих на генералізований пародонтит / А. М. Політун // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2008. – № 2. – С. 103–106.

14. Преферанская Н. Г. Лекарственные средства на основании цитокинов / Н. Г. Преферанская // Рос. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 35–38.

15. Роль цитокинового звена в воспалительном процессе / Т. Бухтиарова, З. Омеляненко, В. Хоменко, О. Ядловский // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 9. – С. 22–27.

16. Самойленко А. В. Дисбаланс в системе цитокинов больных генерализованным пародонтитом и его коррекция цитокинотерапией / А. В. Самойленко, И. С. Машенко, А. Ю. Макаревич // Соврем. стоматол. – 2001. – № 2. – С. 41–43.

17. Симбирцев А. С. Клиническое применение препаратов цитокинов / А. С. Симбирцев // Иммунология. – 2004. – **25**, № 4. – С. 247–251.

18. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – **3**, № 2. – С. 16–22.

19. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система

регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9–16.

20. Скляр Л. Ф. Цитоксинотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 (ронколейкином) больных хроническим вирусным гепатитом / Л. Ф. Скляр, Е. В. Маркелова // Цитокины и воспаление. – 2002. – **1**, № 4. – С. 43–46.

21. Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови и ране больных с одонтогенными флегмонами / М. Ш. Мустафаев, З. Ф. Хараева Б. А. Рехвиашвили, Э. М. Тарчокова // Стоматология. – 2007. – № 5. – С. 19–24.

22. Сукманський О. І. Цитокині – нова система біорегуляторів / О. І. Сукманський // Вісник стоматології: науково-практичний рецензований журнал. – 2005. – № 3. – С. 69–74.

23. Тенчурина Т. Г. Оценка влияния факторов роста и тиреотропина на процесс заживления послеоперационной раны / Т. Г. Тенчурина // Рус. врач. – 2005. – № 1. – С. 43–46.

24. Тодоріко Л. Д. Цитокіни – нова система регуляції захисних реакцій організму, їх роль у формуванні запалення / Л. Д. Тодоріко, К. В. Рихліцька // Клін. та експерим. патол. – 2004. – **3**, № 1. – С. 91–96.

25. Травма: воспаление и иммунитет / Н. М. Калинина, А. Е. Сюсюкин, Д. А. Воложанин [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. – **4**, № 1. – С. 28–35.

26. Уровень цитокинов плазмы крови при стафилококковой инфекции / Н. А. Курилович, В. Р. Тимочко, Э. А. Кашуба [и др.] // Мед. иммунол. – 2006. – № 2–3. – С. 276–277.

27. Цепов Л. М. Нерешенные вопросы этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев // Пародонтология. – 2001. – № 1–2. – С. 30–32.

28. Цепов Л. М. Цитокины как новое направление в иммунокоррекции при воспалительных заболеваниях пародонта / Л. М. Цепов // Пародонтология. – 1999. – № 2. – С. 29–31.

29. Цитокиноопосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией / А. А. Останин, О. Ю. Леплина, М. А. Тихонова, Е. А. Шевела // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 23–28.

30. Balkwill F. R. Cytokine Cell Biology: A Practical Approach / F. R. Balkwill. – 3 rd. ed. – Oxford Univ. Press, 2001.

31. Dayer J. IL-1, TNF and their specific inhibitors / J. Dayer, D. Burger // cEurop. Cytokine Netw. – 1994. – **6**, № 6. – P. 563–571.

32. Determination of endogenous cytokines in chronic wounds / D. M. Copper, L. Yu, P. Hennessey [et al.] // Ann. Surg. – 1994. – № 4. – P. 688–691.

33. Gurses N. Immunohistochemical of lymphoid subsets in chronic adult periodontitis / N. Gurses, F. Uhlu, M. Hekimgil // J. of Nihon Univ. School of Dentistry. – 1996. – **38**, № 2. – P. 94–101.

34. Harriston T. Priming with IFN- $\gamma$  restores deficient IL-12 production by peripheral blood mononuclear cells from HIV-seropositive donors / T. Harriston, S. Levitz // J. Immunol. – 1997. – **158**, № 1. – P. 459–463.

35. Markovic D. Current knowledge on resorption of

the alveolar ridge / D. Markovic, M. Karsic // Med. Pregl. – 1999. – **52**, № 9–10. – P. 357–361.

36. Mc Gee J. O.'D. (Eds) Oxford Textbook of Pathology V. 1. Principles of Pathology / J. O.'D. Mc Gee, P. G. Isaacson, N. A. Wright. – Oxford, N.Y., Tokyo: Oxford Univ. Press, 1992. – 792 p.

37. Oppenheim J. Cytokine Reference / J. Oppenheim, M. Feldman. – London: Academic Press, 2000. – 2015 p.

38. Reduced CD8<sup>+</sup> peripheral blood T-lymphocytes in rapid progressive periodontitis / T. Nagasawa, H. Nitta, H. Watanabe, I. Ishikawa // Arch. Oral Biol. – **40** (7). – P. 605–608.

39. Roberts A. B. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta (TGF-beta) / A. B. Roberts, M. B. Spron // Growth Factors. – 1993. – № 8. – P. 1–9.

**А. Е. Демкович**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## **РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ОДОНТОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

### **Резюме**

*В статье проведен анализ имеющихся литературных данных об участии цитокинов в механизмах развития и патогенезе воспалительных процессов одонтогенного происхождения. Показано, что цитокины играют существенную роль в патогенезе воспалительных процессов челюстно-лицевой области.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цитокины, воспалительный процесс, альвеолит.

**A. Ye. Demkovych**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY

## **CYTOKINES IN THE MECHANISM OF DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES OF ODONTOGENIC GENESIS**

### **Summary**

*The article presents an analysis of available literature data on the participation of cytokines in the mechanisms of development and the pathogenesis of inflammatory odontogenic genesis. It was shown that cytokines play a significant role in the pathogenesis of inflammatory processes of maxillofacial area.*

**KEY WORDS:** cytokines, inflammatory process, alveolitis.

Отримано 18.11.11

**Адреса для листування:** А. Я. Демкович, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.